

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

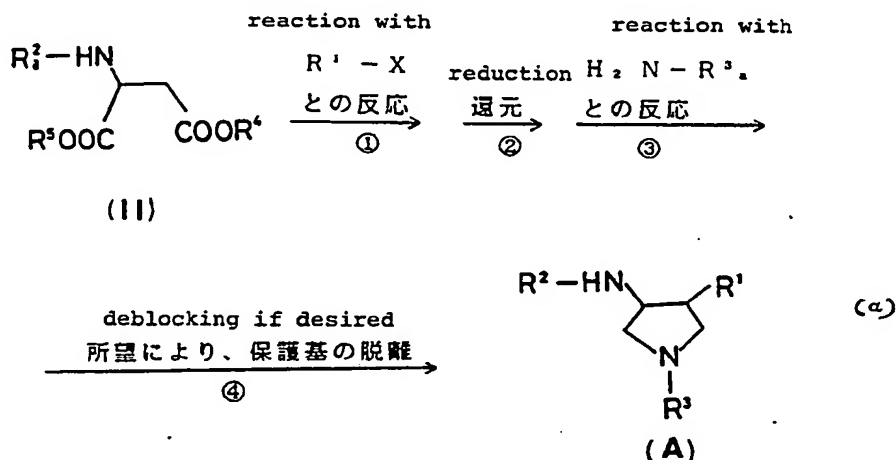


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 207/14		A1	(11) 国際公開番号 WO 92/20652
		(43) 国際公開日 1992年11月26日 (26. 11. 1992)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00648		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.	
(22) 国際出願日 1992年5月20日 (20. 05. 92)			
(30) 優先権データ 特願平3/219431 1991年5月21日 (21. 05. 91) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 平林 敏 (HIRABAYASHI, Satoshi) [JP/JP] 〒658 兵庫県神戸市東灘区森北町6-7-4 Hyogo, (JP) 池 和夫 (IKE, Kazuo) [JP/JP] 〒562 大阪府箕面市瀬川2-3-47-203 Osaka, (JP) 残華淳彦 (ZANKA, Atuhiko) [JP/JP] 〒565 大阪府吹田市桃山台1-1-C1-604 Osaka, (JP) 川上武司 (KAWAKAMI, Takeshi) [JP/JP] 〒636 奈良県生駒郡三郷町三室2-4-6 Nara, (JP) 市原正治 (ICHIHARA, Masaharu) [JP/JP] 〒562 大阪府箕面市西小路1-1-24 Osaka, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 吉川俊雄 (YOSHIKAWA, Toshio) 〒534 大阪府大阪市都島区東野田1-21-14 ニュー若杉ビル8F Osaka, (JP)			

(54) Title : PROCESS FOR PRODUCING PYRROLIDINE COMPOUND OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称 ピロリジン化合物またはその塩の製造法

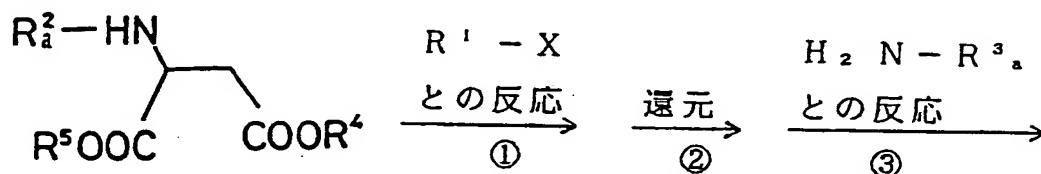


## (57) Abstract

A novel industrial process for producing a compound (A) which is useful as an intermediate for the production of a clinically excellent synthetic antibacterial, which process comprises the following steps and is excellent in the yield, purity, etc., and simplified in operation α, wherein R<sup>1</sup> represents lower alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each hydrogen or an amino-protective group; R<sup>2</sup><sub>a</sub> and R<sup>3</sup><sub>a</sub> represent each an amino-protective group; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> represent each a carboxyl-protective group; and X represents a leaving group.

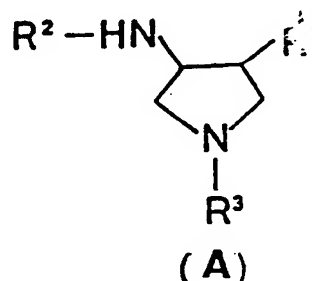
(57) 要約

この発明は下記の方法による臨床上優れた合成抗菌剤を製造するための中間体として有用な化合物 (A) の収率、純度などの点で優れ、また操作的にも簡便化された新規な工業的製造法である。



(II)

所望により、保護基の脱離  
④



[R<sup>1</sup>; 低級アルキル基、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup>; 水素またはアミノ保護基、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup>; アミノ保護基、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup>; カルボキシ保護基、X; 脱離基]。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ バナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン

FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ

MN モンゴル  
MR モリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国

## 明 細 書

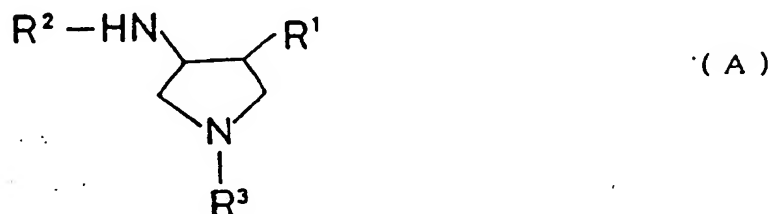
## ピロリジン化合物またはその塩の製造法

## 技術分野

この発明は、臨床上優れた合成抗菌剤を製造するための中間体として有用なピロリジン化合物またはその塩の収率、純度などの点で優れ、また操作的にも簡便化された新規な工業的製造法に関するものである。

## 発明の開示

この発明の化合物であるピロリジン化合物は、下記の式で表すことができる。

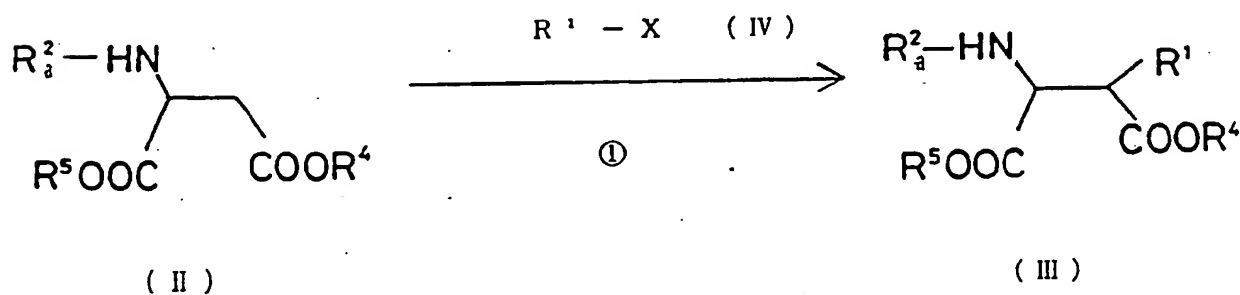


(式中、 $\text{R}^1$  は低級アルキル基、 $\text{R}^2$  は水素原子またはアミノ保護基、 $\text{R}^3$  は水素原子またはアミノ保護基を意味する。)

この発明によれば、ピロリジン化合物 (A) は製造法 (1) に示される一連の工程によって製造される。

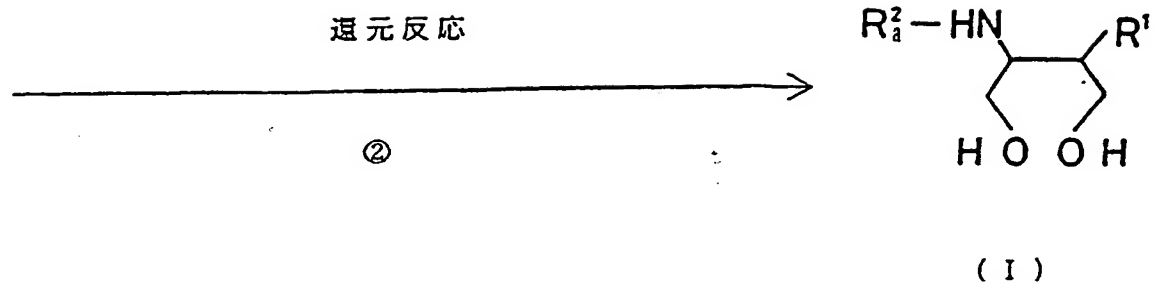
## 製造法 (1)

## 工程 1

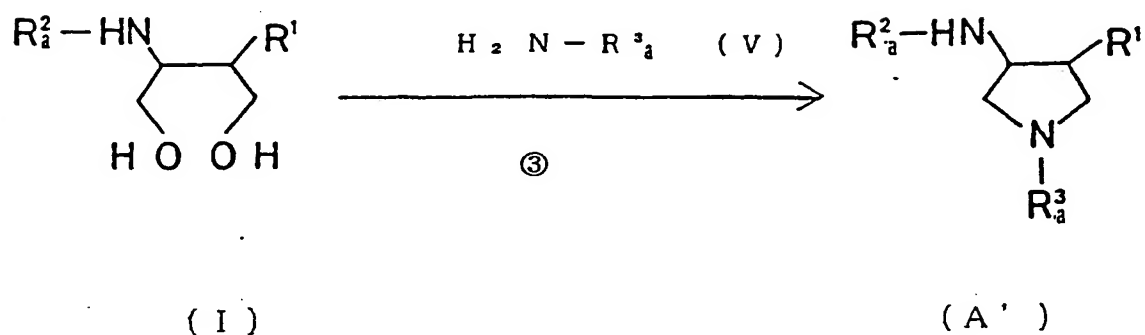


2

工程 2



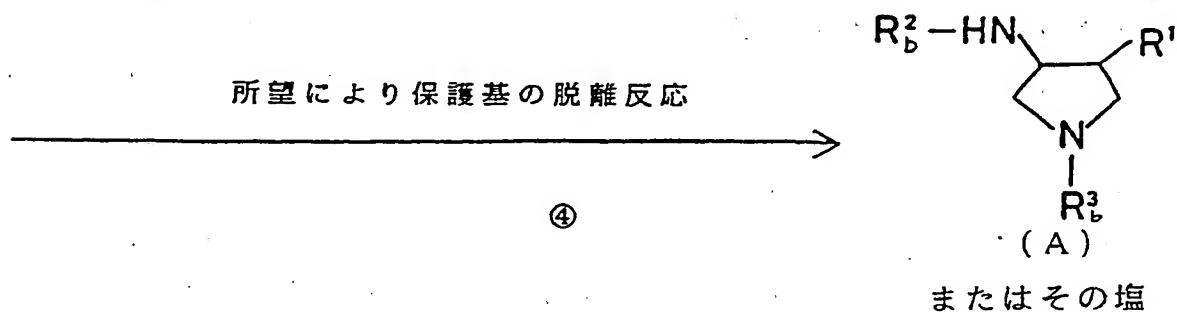
工程 3



またはヒドロキシ基における  
その反応性誘導体

またはその塩

工程 4



( 式中  $\text{R}^1$  は前と同じ意味、 $\text{R}^2$ 、および  $\text{R}^3$  はそれぞれ水素原子またはアミノ保護基を意味するが、同時にアミノ保護基ではない、 $\text{R}_a^2$  はアミノ保護基、 $\text{R}_a^3$  はアミノ保護基、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  はそれぞれカルボキシ保護基、 $\text{X}$  は脱離基を意味する。 )

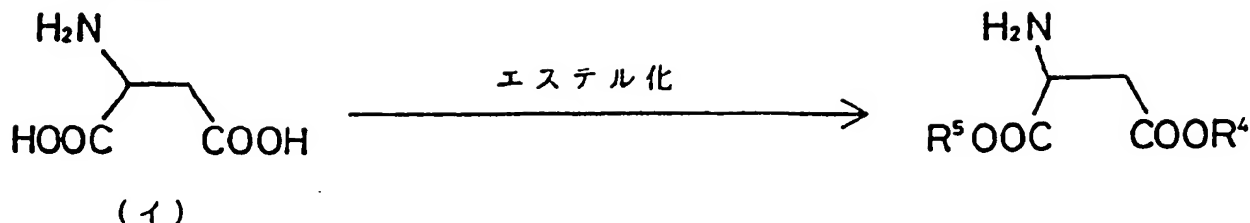
出発物質 ( II ) は例えば下記の合成法に示される一連の工程によ

3

り製造される。

合成法

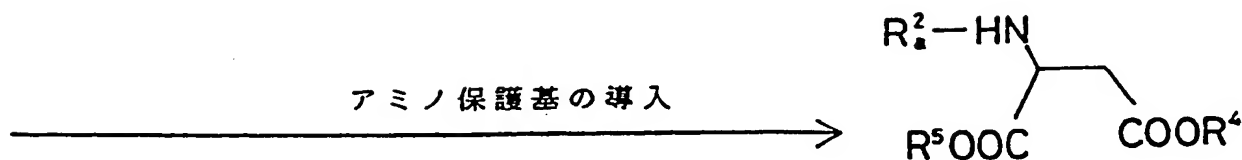
工程 a.



またはその塩

またはその塩

工程 b



またはその塩

(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  はそれぞれ前と同じ意味)

化合物 (A) の適当な塩としては酸付加塩又は塩基付加塩の両方を挙げることができる。酸付加塩としては、例えば (イ) 塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(ロ) ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩、(ハ) メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また塩基付加塩としては、例えば、(イ) ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(ロ) カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(ハ) アンモニウム塩、(ニ) トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、1-エフェナミン、N-N'-ジベンジルエチレンジ

## 4

アミンなどの含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の好適な例および説明を以下詳細に説明する。

「低級」とは、該置換基が直鎖又は分岐状の基である時には、炭素数 1～6、好ましくは 1～4 の基を意味し、環状の基であるときは、炭素数 3～7 の基を意味する。

「カルボキシ保護基」とは、カルボン酸エステルのエステル残基を指し、比較的容易に開裂して、対応する遊離カルボキシル基を生じる任意のものを意味する。その具体例としては、例えば低級アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、第三級ブチル基など）、例えば低級アルケニル基（例えば、ビニール基、アリル基など）、例えばアラルキル基（例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基など）あるいはアリール基（例えば、フェニル基など）等の加水分解や接触還元等の緩和な条件で処理することにより脱離するもの；あるいは、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基（例えば、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基など）、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基（例えば、メトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基など）、低級アルコキシメチル基（例えば、メトキシメチル基など）、ラクトニル基（例えば、フタリジル基など）、例えば、ハロゲン原子または例えば低級アルカノイルオキシ、ハロ（低級）アルカノイルオキシ、[ベンゾイルオキシ、トルオイルオキシ、ナフトイルオキシ]等のアロイルオキシ等で置換されたボロン基（例えばジフルオロボロン基など）、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル（例えば、1-ジメチルアミノエチル基など）、（5-メチル-2-オキソール-4-イル）メチル基等の容易に脱離するものなどが挙げられる。

「低級アルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、イソ

## 5

プロピル基、第三級ブチル基、第三級ベンチル基などが挙げられる。

「脱離基」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子のハロゲン原子等が挙げられる。

「アミノ保護基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばクロオアセチル、プロモアセチル、ジクロオオアセチル、トリフルオロアセチル等のモノ（もしくはジもしくはトリ）ハロ（低級）アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ（低級）アルカノイル基、例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等のアリールグリオキシロイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等の、適当な置換基を有してもよいアル（低級）アルコキシカルボニル基、等のアシル基、例えばベンジリデン、ヒドロキシベンジリデン等の置換されたまたは非置換アル（低級）アルキリデン基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキル基のようなアル（低級）アルキル基等が挙げられる。

この発明の化合物（A）の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法 1

##### 工程 1

## 6

化合物(Ⅲ)は、化合物(Ⅱ)を化合物(Ⅳ)と反応させることにより製造することができる。

反応は通常塩基の存在下に行われる。好適な塩基としては、例えばリチウム、カリウム等のアルカリ金属、例えばカルシウム等のアルカリ土類金属、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、例えば水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物、例えば水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム第三級ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、例えば酢酸ナトリウム等のアルカリ金属アルカン酸塩、例えば、ブチルリチウム等の低級アルキルリチウムと、例えばジイソプロピルアミン、ヘキサメチルジシラザン等のアミンとの組み合わせ、例えばトリエチルアミン等のトリアルキルアミン、例えばピリジン、ルチジン、ピコリン等のピリジン類、キノリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン等が挙げられる。例えばブチルリチウムとジイソプロピルアミン、ヘキサメチルジシラザン等の組み合わせのようなバルキーな塩基を用いれば化合物(Ⅲ)の立体選択性をあげることができる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、n-ヘキサン、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒中またはこれらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他いかなる溶媒でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

## 工程 2



## 7

化合物（Ⅰ）は、化合物（Ⅲ）を還元反応に付することにより製造することができる。

この反応に適用されうる還元法として化学的還元および接触還元が挙げられる。

還元を使用される還元剤は、化学的還元剤としては例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せ、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムとトリフルオロ酢酸またはピリジンとの組合わせ、ボラン-メチルスルフィド錯体、接触還元の触媒としては例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネ-ニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネ-コバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネ-鉄等の鉄触媒、例えば環元銅、ラネ-銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものが挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒中またはそれらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他いかなる溶媒でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

## 工程 3

化合物（A'）またはその塩は、化合物（Ⅰ）またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体に化合物（Ⅴ）を反応させることによ

## 8

り製造することができる。ヒドロキシ基の反応性誘導体としては、例えばクロリド、ブロミド、ヨージド等のハロゲン化物、例えばメタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル等が挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、酢酸エチル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒中またはそれらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他いかなる溶媒でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。

## 工程 4

工程 3 で得られた化合物 (A') の側鎖の  $R^2$  および / または環の  $R^3$  がアミノ保護基の場合には、化合物 (A') の環および / または側鎖のアミノ保護基の脱離反応を行うことにより化合物 (A) を製造することができる。

この反応は例えば、加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解反応は塩基、または酸（ルイス酸も含む）の存在下に行うのが好ましい。好適な塩基としては、例えば前記した塩基が挙げられる。

好適な酸としては、例えばギ酸、酢酸、氷酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸および例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸が挙げられる。

例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等のトリハロ酢酸等のようなルイス酸を使用する脱離は、例えばアニソール、フェノール等の陽イオン捕捉剤の存在下に行うのが好ましい。

この反応に適用されうる還元法として化学的還元および接触還元が挙げられる。還元を使用される還元剤は、化学的還元剤としては

例えばスズ、亜鉛、鉄等の金属または例えば塩化クロム、酢酸クロム等の金属化合物と、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等の有機酸または無機酸との組合せ、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムとトリフルオロ酢酸またはピリジンとの組合わせ、ボラン-メチルスルフィド錯体、接触還元触媒としては例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等の白金触媒、例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等のパラジウム触媒、例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネ-ニッケル等のニッケル触媒、例えば還元コバルト、ラネ-コバルト等のコバルト触媒、例えば還元鉄、ラネ-鉄等の鉄触媒、例えば環元銅、ラネ-銅、ウルマン銅等の銅触媒等のような常用のものが挙げられる。

反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、ジイソプロピルエーテル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのような溶媒中またはそれらの混合物中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他いかなる溶媒でも反応を行うことができる。液状の塩基または酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加熱下に反応が行われる。この接触還元反応においては水素添加の代わりにギ酸アンモニウムを水素発生源としてパラジウム触媒を用いて行うこともできる。

製造法1の工程1~4によって得られる化合物は、抽出、沈殿、分別結晶、再結晶、クロマトグラフィーといった常法により、分離、または精製される。

出発物質(II)の合成法に使用すべき試薬および例えば溶媒、反

応温度等の反応条件については例えば後記の製造例を参照すればよい。

以下、この発明を製造例および実施例に従って説明する。

#### 製造例 1

(S) - アスパラギン酸 (133.1 g) のメタノール (1000 ml) 懸濁液に N, N - ジメチルホルムアミド (1.46 g) を加え氷冷下攪拌しながら、塩化チオニル (262 g) をゆっくり滴下し約 50℃ で 5 時間攪拌した。さらに、塩化チオニル (60 g) を加え同温下約 1 時間攪拌後、減圧濃縮し、(S) - アスパラギン酸ジメチル・塩酸塩の粗結晶を得た。メタノールで懸濁洗浄して精結晶 (121 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.24 (1H, dd, J=18, 5.4 Hz), 3.37 (1H, dd, J=18, 4.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.62 (1H, t, J=5.2 Hz), 8.83 (3H, br)

#### 製造例 2

(S) - アスパラギン酸ジメチル・塩酸塩 (50 g) の塩化メチレン (200 ml) 懸濁液と炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (200 ml) の混合溶液に、室温で攪拌しながら二炭酸ジ第三級ブチル (66.3 g) の塩化メチレン溶液を加えさらに一夜攪拌した。反応液を濃縮しジイソプロピルエーテルより再結晶し (S) - N - 第三級ブトキシカルボニルアスパラギン酸ジメチル (57.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.45 (9H, s), 2.82 (1H, dd, J=17, 4.5 Hz), 2.97 (1H, dd, J=17, 4.5 Hz), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.50-4.70 (1H, m), 5.40-5.60 (1H, br-d)

#### 実施例 1

ヘキサメチルジシラザン (48.4 g) のテトラヒドフラン (260 ml) 溶液に氷冷下攪拌しながら 1.38 M n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (159 ml) を滴下し、-40℃ に冷却した。

(S) - N - 第三級ブトキシカルボニルアスパラギン酸ジメチル (26.1 g) のテトラヒドロフラン (130 ml) 溶液を -40 ~ -30 °C に保ちながら滴下し、続いてヨウ化メチル (17.0 g) を滴下した後、同温下 2 時間攪拌した。反応液にメタノール (26 ml) を加えた後、1 N 塩酸を 0 °C で滴下し pH 7 ~ 8 に調整した。濃縮して溶媒を除き塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して (2S) - N - 第三級ブトキシカルボニル - 3 - メチルアスパラギン酸ジメチルのトレオ : エリトロ (1 : 1) の混合物 (28.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.21 (1.5H, d, J=8.4Hz), 1.25 (1.5H, d, J=8.6Hz), 1.43 (4.5H, s), 1.46 (4.5H, s), 2.82-3.10 (0.5H, m), 3.10-3.40 (0.5H, m), 3.69 (1.5H, s), 3.71 (1.5H, s), 3.74 (1.5H, s), 3.76 (1.5H, s), 4.52 (0.5H, dd, J=9.6, 3.8Hz), 4.58-4.72 (0.5H, m), 5.10-5.30 (0.5H, br-d), 5.30-5.50 (0.5H, br-d)

## 実施例 2

(2S) - N - 第三級ブトキシカルボニル - 3 - メチルアスパラギン酸ジメチル (28.0 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に室温窒素気流下、攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (15.3 g) を懸濁させた。35 °C に昇温後メタノール (56.1 ml) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を約 1 時間をかけて滴下し、35 ~ 50 °C で更に 4 時間攪拌した後、反応液を濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン (200 ml) 続いて 10 % 塩酸を加え反応液を酸性にした後、有機層を分取し、さらに塩化メチレンで抽出した。有機層を水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、(2S) - 2 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 1, 4 - ブタンジオール (19.5 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.83 (d, J=6.9Hz), 1.02 (d, J=6.9Hz), 1.45 (9H, s), 1.70-2.08 (1H, m), 3.10-3.90 (7H, m), 5.04-5.16 (br-d),

5.28-5.40 (br-d)

実施例 3

(2S) - 2 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - 1, 4 - ブタンジオール (19.5 g) の塩化メチレン (60 ml) 溶液を -20℃ に冷却し、攪拌しながらトリエチルアミン (22.5 g) を加え、更に同温下メタンスルホン酸クロリド (22.4 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液を滴下した。約 1 時間攪拌した後、反応懸濁液を 0℃ まで昇温し、あらかじめ 0℃ に冷却した 1 N 塩酸 (50 ml) 中に攪拌しながら加えた。有機層を分取し、さらに水層を塩化メチレンで抽出したものを合わせ、有機層を水および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られたジメタンスルホン酸エステルに攪拌しながらベンジルアミン (47.7 g) を加え、30~35℃ で 3 日間反応を行った。反応懸濁液に水および塩化メチレンを加え有機層を分取し、濃縮し、残渣に水 - アセトニトリル混合溶液を加え、無職結晶 (シス : トランス = 3 : 1, 50% de) (3.65 g) を得た。n - ヘプタンから再結晶し無色結晶の (3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピロリジン (1.35 g) をジアステレオマー混合物 (74% de) として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.93 (3H, d, J=6.6Hz), 1.44 (9H, s), 2.06-2.49 (3H, m), 2.57-2.92 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.13 (1H, m), 4.75 (1H, br), 7.25 (5H, s)

実施例 4

(3S, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピロリジン (74% de) (1.0 g) のメタノール (10 ml) 溶液にギ酸アンモニウム (13.76 g) と水 (1.0 ml) を加え室温下攪拌し、さらに同温下 10% パラジウム - 炭素 (0.1 g) の 1 : 1 含水メタノール (5.0 ml) 懸濁液を加

## 13

え室温で2時間、30～40℃でさらに3時間反応させた。反応液を濾過濃縮し、残渣を塩化メチレン(1.0 ml)に溶解しジイソプロピルエーテル(20 ml)を室温攪拌下加え、無色結晶の(3 S, 4 S) - 3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピロリジンジ酸塩(74% de)を定量的に得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.07(3H, d, J=6.8 Hz), 1.45(9H, s), 2.20-2.70(1H, m), 2.83(1H, t, J=11.2 Hz), 3.10-3.50(3H, m), 4.20-4.50(1H, m), 6.20-6.38(1H, br), 8.52(1H, m)

実施例 5

3 - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチルピロリジンジ酸塩(74% de)(0.79 g)の酢酸エチル(50 ml)メタノール(5.0 ml)混合溶液に室温下攪拌しながら3.9 N塩化水素酢酸エチル溶液(12.0 ml)を加え同温下2時間反応させ、さらに35℃で2時間反応させた。析出した粗結晶を濾過乾燥後、メタノールとイソプロピルアルコールより再結晶し粗結晶(0.30 g)を得る。この粗結晶(0.20 g)を再結晶し(3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン(0.10 g)の精結晶を得た。

融点 195-203 °C

$[\alpha]^{21}_D$  = -10.0° (C=0.2, MeOH)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.08(3H, d, J=7.0 Hz), 2.36-2.66(1H, m), 3.12(1H, t, J=10 Hz), 3.20-3.44(2H, m), 3.55(1H, dd, J=14, 8.0 Hz), 3.76-3.90(1H, m), 8.91(3H, br)

実施例 6

ヘキサメチルジシラザン(18.54 g)のテトラヒドロフラン(55 ml)溶液を-30℃に冷却し攪拌しながら1.62 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(52.30 ml)を滴下した。(S) - N - 第三級ブトキシカルボニルアスパラギン酸ジメチル(10.0 g)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を-9～-3℃に

## 14

保ちながら滴下し、続いてヨウ化メチル (6.52 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下した後、同温下1時間攪拌した。反応液に氷酢酸 (6.90 g) を加えた後、水 (20 ml) を5~15℃で滴下しさらに氷酢酸にてpH 7~8に調整した。分液後、有機層を濃縮して溶媒を除きさらに酢酸エチル (50 ml) にて溶解後5%食塩水 (10 ml) および飽和食塩水で洗浄した後、濃縮して(2S)-N-第三級ブトキシカルボニル-L-3-メチルアスパラギン酸ジメチルのトレオ:エリトロ (1:6) のオイル状混合物 (10.64 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.22 (0.43H, d, J=8.7Hz), 1.25 (2.57H, d, J=8.8Hz), 1.44 (0.14H, s), 1.46 (0.86H, s), 2.80-3.10 (0.14H, m), 3.10-3.40 (0.86H, m), 3.69 (0.43H, s), 3.71 (2.57H, s), 3.74 (0.43H, s), 3.76 (2.57H, s), 4.52 (0.14H, dd, J=9.6, 3.8Hz), 4.58-4.72 (0.86H, m), 5.10-5.30 (0.14H, br-d), 5.30-5.50 (0.86H, br-d)

実施例 7

実施例 3 の化合物をイソプロピルアルコール-水 (1:1) で再結晶して、光学純度の向上した (92% de) 同化合物を収率 81.2% で得た。

実施例 8

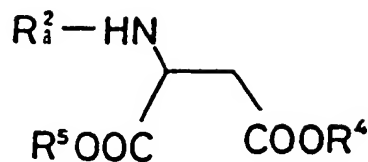
実施例 4 の化合物をアセトニトリルで3回再結晶して、光学純度の向上した (99.3% de) 同化合物を収率 46.8% で得た。



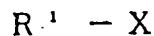
15

## 請 求 の 範 囲

(a) 式:

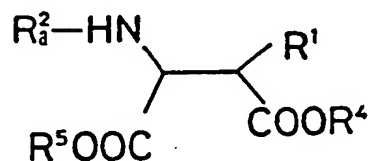


(式中、 $R^2_1$  はアミノ保護基、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれカルボキシ保護基を意味する) で示される化合物に、式:



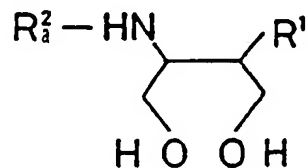
(式中、 $R^1$  は低級アルキル基、 $X$  は脱離基を意味する) で示される化合物を反応させて、

式:



(式中、 $R^1$ 、 $R^2_1$ 、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ前と同じ意味) で示される化合物を生成させ、

(b) 次いで、その生成する化合物を還元反応に付して、式:

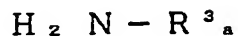


(式中、 $R^1$  および  $R^2_1$  はそれぞれ前と同じ意味) で示される化合

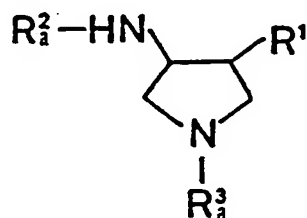
新たな用紙

物を生成させ、

(c) 次いで、その生成する化合物またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体に、式：

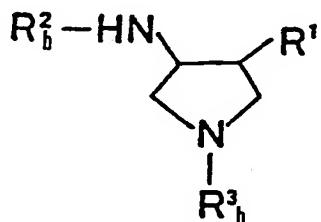


(式中、 $R^3_a$ はアミノ保護基を意味する)で示される化合物またはその塩を反応させて、式：



(式中、 $R^1$ 、 $R^2_a$ および $R^3_a$ はそれぞれ前と同じ意味)で示される化合物またはその塩を生成させ、

(d) 次いで所望により、環および/または側鎖のアミノ保護基の脱離反応に付すことを特徴とする、式：



(式中、 $R^1$ は前と同じ意味、 $R^2_b$ および $R^3_b$ はそれぞれ水素原子またはアミノ保護基を意味するが、同時にアミノ保護基ではない)で示されるピロリジン化合物またはその塩の製造法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00648

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl <sup>5</sup> C07D207/14		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D207/14	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	JP, B1, 45-14296 (A. H. Robins Co., Inc.), May 21, 1970 (21. 05. 70), &GB, A, 1173373&DE, 1695628	1
A	JP, A, 62-87565 (Tokyo Kasei Kogyo K.K.), April 22, 1987 (22. 04. 87), &EP, A, 218249&US, A, 4785119	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
July 13, 1992 (13. 07. 92)		August 04, 1992 (04. 08. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 00648

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.<sup>8</sup></b> <b>C07D207/14</b>		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
<b>IPC</b>	<b>C07D207/14</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
<b>A</b>	<b>JP, B1, 45-14296 (エイ・エッチ・ロビンス・カン パニー・インコーポレーテッド), 21. 5月. 1970 (21. 05. 70), &amp;GB, A, 1173373 &amp;DE, 1695628</b>	<b>1</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 62-87565 (東京化成工業株式会社), 22. 4月. 1987 (22. 04. 87), &amp;EP, A, 218249 &amp;US, A, 4785119</b>	<b>1</b>
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>13. 07. 92</b>	<b>04.08.92</b>	
国際調査機関	権限のある職員	<b>4 C 7 0 1 9</b>
<b>日本国特許庁 (ISA/JP)</b>	<b>特許庁審査官</b>	<b>佐 野 整 博 ®</b>